

METHOD AND EQUIPMENT FOR OPTOACOUSTIC ANALYSIS

Publication number: JP9145683 (A)

Publication date: 1997-06-06

Inventor(s): SONEHARA TSUYOSHI; OZAWA OSAMU; MASUZAWA YUTAKA; FUJII TOSHIKO; KAN MASAO; MIYAHARA YUJI +

Applicant(s): HITACHI LTD +

Classification:

- international: **A61B8/00; G01N21/00; G01N29/00; A61B8/00; G01N21/00; G01N29/00;** (IPC1-7): A61B8/00; G01N21/00; G01N29/00

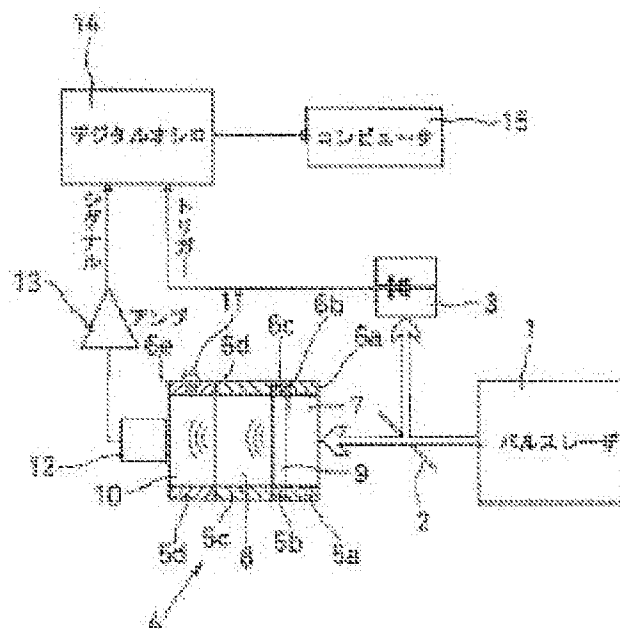
- European:

Application number: JP19950305686 19951124

Priority number(s): JP19950305686 19951124

Abstract of JP 9145683 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a small and highly accurate optoacoustic analyzer and analyzing method. **SOLUTION:** An acoustic impedance matching layer 8 transparent for the light from a light source 1 is interposed between a reference sample 9 and a measuring sample 10 and only one acoustic sensor 12 is disposed while touching the measuring sample 10. A pulse light from the light source 1 is passed simultaneously through the reference sample 9, acoustic impedance matching layer 8 and measuring sample 10. Sound waves from the reference sample 9 and measuring sample 10 are detected using one acoustic sensor 12 while being separated on the time axis.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-145683

(43) 公開日 平成9年(1997)6月6日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 29/00	5 0 1		G 0 1 N 29/00	5 0 1
A 6 1 B 8/00			A 6 1 B 8/00	
G 0 1 N 21/00			G 0 1 N 21/00	A

審査請求 未請求 請求項の数16 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平7-305686

(22) 出願日 平成7年(1995)11月24日

(71) 出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72) 発明者 曾根原 剛志

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72) 発明者 小沢 理

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72) 発明者 齋沢 裕

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔

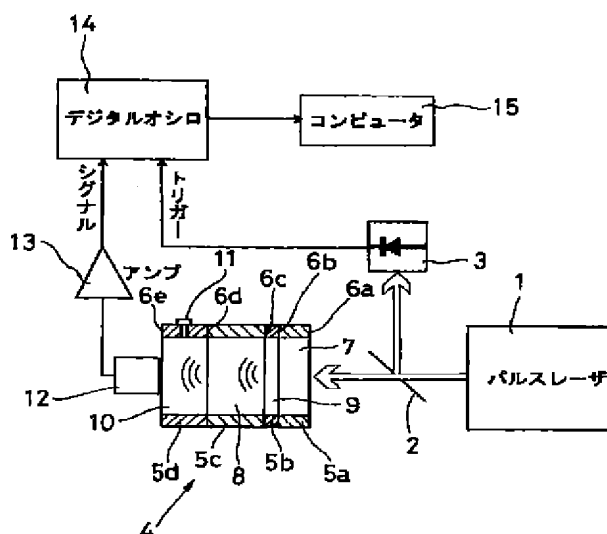
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光音響分析方法及び光音響分析装置

(57) 【要約】

【課題】 高精度かつ小型の光音響分析方法及び装置を実現する。

【解決手段】 参照試料9と測定試料10の間に、光源1の光に対して透明な音響インピーダンス整合層8を設け、ただ一つの音響センサ12を測定試料10に接触させて配置する。光源1からのパルス光を、参照試料9、音響インピーダンス整合層8、測定試料10を同時に透過させ、参照試料9からの音波と測定試料10からの音波を一つの音響センサ12を用いて時間軸上で分離して検出する。



1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 いずれか一方が測定試料で他方が参照試料である第 1 の試料と第 2 の試料を透明な音響インピーダンス整合層の両側に該音響インピーダンス整合層と音響的に結合させて配置し、前記第 1 の試料、音響インピーダンス整合層、第 2 の試料を透過するようにパルス光を入射させ、前記第 1 の試料から発生して前記インピーダンス整合層及び第 2 の試料中を伝播してきた第 1 の音波及び前記第 2 の試料から発生した第 2 の音波を 1 個の音響センサで時間的に分離して検出することを特徴とする光音響分析方法。

【請求項 2】 参照試料及び該参照試料に音響的に結合して配置された音響インピーダンス整合層を介して測定試料にパルス光を照射し、前記参照試料から発生した第 1 の音波及び前記測定試料から発生して前記音響インピーダンス整合層中を伝播してきた第 2 の音波を 1 個の音響センサで時間的に分離して検出することを特徴とする光音響分析方法。

【請求項 3】 前記第 1 の音波の検出信号と第 2 の音波の検出信号の比を求めることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の光音響分析方法。

【請求項 4】 パルス光を射出する光源と、参照試料と、測定試料と、前記参照試料と測定試料との間に配置された前記光源の光に対して透明な音響インピーダンス整合層と、ただ一つの音響センサとを備え、前記光源から射出されたパルス光が前記参照試料と音響インピーダンス整合層と測定試料を透過することを特徴とする光音響分析装置。

【請求項 5】 パルス光を射出する光源と、参照試料と、測定試料と、前記参照試料と測定試料との間に配置された前記光源の光に対して透明な第 1 の音響インピーダンス整合層と、前記測定試料の前記第 1 の音響インピーダンス整合層に接していない側と前記参照試料の前記第 1 の音響インピーダンス整合層に接していない側の少なくとも一方に設けられた前記光源の光に対して透明な第 2 の音響インピーダンス整合層と、ただ一つの音響センサとを備え、前記光源から射出されたパルス光が前記参照試料と前記測定試料と前記第 1 及び第 2 の音響インピーダンス整合層を透過することを特徴とする光音響分析装置。

【請求項 6】 前記音響センサは前記測定試料又は参照試料のどちらかと直接あるいは中間層を介して接し、前記音響インピーダンス整合層は前記参照試料で発生した音波と前記測定試料で発生した音波を前記音響センサにおいて時間軸上で分離して検出するのに十分な厚さを有し、前記音響センサの出力信号のうち参照試料で発生した音波に由来する成分と測定試料で発生した音波に由来する成分の強度比を出力する手段を備えることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の光音響分析装置。

【請求項 7】 前記光源から射出された光に対する参照

2

試料の吸収係数を α とし、参照試料の厚さを d とするとき、 $\alpha d < 3$ を満たすことを特徴とする請求項 1、2 又は 3 記載の光音響分析装置。

【請求項 8】 前記音響インピーダンス整合層として、光音響効果により発生した音波の波長より十分に薄く前記光源の光に対して透明な膜で挟まれた、前記光源の光に対して透明な液体を使用することを特徴とする請求項 4～7 のいずれか 1 項記載の光音響分析装置。

【請求項 9】 前記測定試料が液体であり、前記音響インピーダンス整合層として前記光源の光に対して透明で前記測定試料に近い音響インピーダンスを有する固体を使用することを特徴とする請求項 4～7 のいずれか 1 項記載の光音響分析装置。

【請求項 10】 前記音響インピーダンス整合層として塩化ビニル又は可塑剤を混合した塩化ビニルを使用することを特徴とする請求項 4～7 のいずれか 1 項記載の光音響分析装置。

【請求項 11】 パルス光を射出する光源と、参照試料と、前記光源の光に対して透明な音響インピーダンス整合層と、ただ一つの音響センサとを備え、前記音響インピーダンス整合層の一方の側に前記音響センサが配置され、前記音響インピーダンス整合層の一方の側は測定試料と接触する面であり、前記音響インピーダンス整合層の前記測定試料と接触する面の反対側に前記音響センサが配置され、前記光源から射出されたパルス光は前記参照試料側から音響インピーダンス整合層を介して測定試料に照射されることを特徴とする光音響分析装置。

【請求項 12】 前記音響インピーダンス整合層として塩化ビニル又は可塑剤を混合した塩化ビニルを使用することを特徴とする請求項 11 項記載の光音響分析装置。

【請求項 13】 光源から射出された光に対する前記参照試料の吸収係数を α 、前記参照試料中の音速を v 、前記インピーダンス整合層の厚さを D 、前記音響インピーダンス整合層中の音速を V とするとき、 $D > 2V/\alpha v$ を満たすことを特徴とする請求項 11 又は 12 記載の光音響分析装置。

【請求項 14】 前記参照試料は水、グルコース水溶液又は生理食塩水であり、前記光源は生体透過性の高い近赤外光を射出するパルスレーザであり、前記音響センサは光路に沿って穴が設けられている穴あきの音響センサ又は透明な音響センサであることを特徴とする請求項 11、12 又は 13 記載の光音響分析装置。

【請求項 15】 前記光源から射出されたパルス光の一部を検出する光検出器とトリガー機能を有する波形記憶装置とを備え、前記光検出器の出力信号を前記波形記憶装置のトリガー入力へ入力し、前記音響センサの出力を前記波形記憶装置の信号入力へ入力し、前記音響センサの出力信号のうち参照試料で発生した音波に由来する成分と測定試料で発生した音波に由来する成分のピーク・トゥ・ピーク値の比を求めることを特徴とする請求項 4

10'

20

30

40

50

～13のいずれか1項記載の光音響分析装置。

【請求項16】 前記光源から射出されたパルス光の一部を検出する光検出器と、開く時間区間がずれた2つの時間ゲート回路を介して前記音響センサの出力が入力される2つのピーク出力回路を備え、前記光検出器の出力信号を前記時間ゲート回路のトリガー入力と前記ピーク出力回路のリセット入力に入力し、前記音響センサの出力を時分割して各々の時間区間におけるピーク・トゥ・ピーク値を求め、前記音響センサの出力信号のうち参照試料で発生した音波に由来する成分と測定試料で発生した音波に由来する成分のピーク・トゥ・ピーク値の比を求めることを特徴とする請求項4～13のいずれか1項記載の光音響分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、パルス光源を用いた光音響分析方法及び光音響分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 光音響分析装置は、光を吸収して励起された分子が無輻射失活する際に発生する音波を検出することにより試料の分析を行う装置である。従来の光音響分析装置においては、アナリティカル・ケミストリー、53（1981年）第539～540頁 [Analytical Chemistry, vol.53(1981), pp.539-540] に記載されているように、光源の強度等の変動を補償するために、光源から射出された光を2光束に分けて参照試料の入ったセルと測定試料の入ったセルのそれぞれへ入射させ、それぞれのセルに設置された音響センサで検出された光音響信号の強度の比を取るといった方法が一般的であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、上記の方法では、光源の射出部において光線が射出する位置がゆらいだような場合、ハーフミラーなどで分割した2光束の受ける影響は反射光と透過光で異なっているため、これを補償することはできない。しかも2つのセルと2つの音響センサが必要とされ、これらが空間的に別の位置にあるために、もし測定環境において不均一な温度の変動が生ずるとその影響はそれぞれについて異なったものとなり、これも測定誤差を生む。このような誤差を取り除こうとすれば、測定系全体を一つの恒温槽に入れるなどの大掛かりな設備が必要となる。またいかに特性の揃った音響センサを2つ揃えたとしても、長期的には劣化などによってばらつきが生じる可能性もある。さらに音響センサにアンプを接続した場合、アンプのゲインの変動も2つのアンプの間で独立であるから誤差の原因となる。5%以上の大きな光源強度の変動を補正するだけであれば、これらの欠点はそれほど問題とはならないが、たとえば、正常範囲の血中グルコース濃度を光音響信号の強度変化から定量しようとするれば、少なくとも0.1%以上の測定精度が必要であり、上記の問題点をもはや無視

することはできない。本発明の目的は、上記の問題を解決し、高精度かつ小型の光音響分析方法及び光音響分析装置を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明では、いずれか一方が測定試料で他方が参照試料である第1の試料と第2の試料を透明な音響インピーダンス整合層の両側に該音響インピーダンス整合層と音響的に結合させて配置し、第1の試料、音響インピーダンス整合層、第2の試料の順に光が透過するようにパルス光を入射させ、第1の試料から発生してインピーダンス整合層及び第2の試料中を伝播してきた第1の音波及び第2の試料から発生した第2の音波を1個の音響センサで時間的に分離して検出することで前記目的を達成する。

【0005】 また、本発明では、参照試料及び該参照試料に音響的に結合して配置された音響インピーダンス整合層を介して測定試料にパルス光を照射し、参照試料から発生した第1の音波及び測定試料から発生して音響インピーダンス整合層中を伝播してきた第2の音波を1個の音響センサで時間的に分離して検出することで前記目的を達成する。

【0006】 音響インピーダンス整合層は、参照試料で発生した音波と測定試料で発生した音波を1つの音響センサにおいて時間軸上で分離して検出するのに十分な厚さを有し、音響センサの出力信号のうち参照試料で発生した音波に由来する成分と測定試料で発生した音波に由来する成分の強度比を求めることにより、光源強度の変動、光束の位置の変動、音響センサの感度及び増幅器のゲインの変動が補償され、非常に高精度の光音響分析を行うことができる。

【0007】 本発明による光音響分析装置は、パルス光を射出する光源と、参照試料と、測定試料と、参照試料と測定試料との間に配置された光源の光に対して透明な音響インピーダンス整合層と、ただ一つの音響センサとを備え、光源から射出されたパルス光が参照試料と音響インピーダンス整合層と測定試料を透過することを特徴とする。測定試料あるいは参照試料の音響インピーダンス整合層に接していない側の少なくとも一方に他の音響インピーダンス整合層を配置して音波の反射を防ぐようにしてもよい。

【0008】 音響インピーダンス整合層としては、光音響効果により発生した音波の波長より十分に薄く前記光源の光に対して透明な膜で挟まれた透明な液体、あるいは塩化ビニル又は可塑性を混合した塩化ビニル等の固体を用いることができる。また、本発明による光音響分析装置は、パルス光を射出する光源と、参照試料と、光源の光に対して透明な音響インピーダンス整合層と、ただ一つの音響センサとを備え、音響インピーダンス整合層の一方の側に音響センサが配置され、その音響インピーダンス整合層の一方の側は測定試料と接触する面であ

5

り、音響インピーダンス整合層の測定試料と接触する面の反対側に音響センサが配置され、光源から射出されたパルス光は参照試料側から音響インピーダンス整合層を介して測定試料に照射されることを特徴とする。

【0009】

【発明の実施の形態】以下、図面を用いて本発明を詳細に説明する。

【実施の形態1】図1は、本発明の第1の実施の形態を示す概念図である。光音響セル4は、図1に断面を示し、図2に斜視図を示すように、例えば円筒形の4個のスペーサ5a～5dの間に透明な薄膜6b、6c、6dを液密に挟んで重ね、スペーサ5a及び5dの端面に透明な薄膜6a及び6eを貼って構成されたものである。薄膜6eには音響センサ12が接合されている。薄膜6a～6eの材質は、光源1が出力する光に対して透明なものが選択され、たとえば光源1の出力が可視光又は近赤外光ならポリエチレンフィルムが用いられる。薄膜6a及び6bで挟まれたスペーサ5aの内部空間、及び薄膜6c及び6dで挟まれたスペーサ5cの内部空間には、各々光源1が出力する光に対して透明な液体7及び8が収容されている。薄膜6b及び6cで挟まれたスペーサ5bの内部空間には参照試料9が収容され、薄膜6d及び6eで挟まれたスペーサ5dの内部空間には測定試料10が収容されている。測定試料10は、栓11を開けて光音響セル4内に注入あるいは排出される。

【0010】薄膜6a、6bで仕切られた液体7、及び薄膜6c、6dで仕切られた液体8は、参照試料9及び測定試料10に対する音響インピーダンス整合層を形成する。薄膜6a～6eの厚みは、測定試料10及び参照試料9で発生する音波パルスの波長に比較して十分小さく設定してある。音響インピーダンス整合層を形成する液体7、8及び参照試料9は、音響インピーダンスが測定試料10に似通ったものを使用する。参照試料9は、光の吸収特性も測定試料10に近いものでなければならない。

【0011】光源1は、測定試料が吸収する波長の光を出力するパルスレーザである。光源1のパルス光の一部をビームスプリッタ2で分割して光検出器3に入射させ、光検出器3の出力信号を2チャンネル以上のデジタル・オシロスコープ14のトリガー信号とする。光検出器3は、立ち上がり時間がパルスレーザ1の出力をパルスとして捉えうる応答速度を持つものを使用する。

【0012】光の速度は十分速いので、光音響セル4に入射した光は測定試料10と参照試料9に同時に届くと見なしうる。測定試料10で発生した音波パルスがまず最初に音響センサ12で検出され（第1のパルス）、続いて参照試料9で発生した音波パルスが液体8等で構成された音響インピーダンス整合層（第1の音響インピーダンス整合層）と測定試料10を介して伝搬し、音響セ

6

ンサ12で検出される（第2のパルス）。参照試料9と薄膜6bの接する面における反射を防ぐため、参照試料9の光入射側に液体7等で構成された音響インピーダンス整合層（第2のインピーダンス整合層）を設けてある。第1のパルスと第2のパルスの間の時間的遅延は、薄膜6c、6dの厚みが十分に薄いので、〔（音響インピーダンス整合層8の厚さ）／（音響インピーダンス整合層8中の音速）〕で与えられる。なお、図1では音響センサ12が薄膜6eを介して測定試料10に接しているが、音響センサ12は直接測定試料に接していてもよい。

【0013】このように音響センサ12からは時間的に分離された2つのパルスが連なった信号が得られるが、これをアンプ13で増幅し、光検出器3の出力信号をトリガー信号としてデジタル・オシロスコープ14に保存し、保存された波形をコンピュータ15に取り込み、第1のパルスのピーク・トゥ・ピーク値 V_{pp1} と第2のパルスのピーク・トゥ・ピーク値 V_{pp2} を求め、さらにその比 V_{pp1}/V_{pp2} を計算する。

【0014】この例においては、目的検出成分を血中グルコース濃度とし、測定試料10として血清、参照試料9として純水、音響インピーダンス整合層形成のための液体7、8として重水、薄膜6a～6eとしてポリエチレンフィルム、スペーサ5a～5dとしてガラスパイプを用いた。また、光源1としてはグルコースの近赤外における吸収波長である1560nmを出力する光パラメトリック発振器レーザを用い、光検出器3としてはインジウム・ガリウム・砒素半導体フォトダイオードを用いた。

【0015】光源1として使用したパルスレーザはパルス長が6ns、ピーク出力が約1MWである。光検出器3に使用したフォトダイオードは、立ち上がり時間が0.3nsであり、光源1の出力光のパルス波形をほぼ忠実に再現することができる。レーザのピーク出力は極めて高いので光検出器3に入る光量は光源1の出力のごく一部でよい。そこでビームスプリッタ2としては、反射率が0.5%の反射防止膜を両面に施したガラス基板を使用した。光検出器3に入射する光量は全光量の1ppm程度で十分であるから、ビームスプリッタを用いず、光音響セル表面等で散乱された光を検出してトリガー出力を発生してもよい。

【0016】光源1から射出された光に対する参照試料9の吸収係数を α 、参照試料の厚さを d とすると、光源1から射出された光が効率よく測定試料10まで到達するためには次式を満たすことが望ましい。

$$\alpha d < 3$$

【0017】この例においては、参照試料9の光源1の光に対する吸収係数が 7 cm^{-1} 程度あるので、スペーサ5bの厚さを厚くしすぎると測定試料10に光が来なくなる。たとえば、スペーサ5bの厚さを10mmとした

ならば、測定試料 10 に入射する光量は参照試料 9 に入射する光量の $1/1000$ となる。ここではスペーサ 5 b の厚さすなわち参照試料 9 中の光路長を 1 mm とすることにより、入射光量の約半分が測定試料 10 に到達するようにした。また、スペーサ 5 d の厚さすなわち測定試料 10 中の光路長を 10 mm とすることにより、測定試料 10 を透過する光量は測定試料に入射する光量の $1/1000$ となっており、透過光が直接音響センサ 12 に吸収されることによる音波の発生を防いでいる。

【0018】図 3 は、図 1 に示した装置を用い、糖尿病患者の血清を測定試料として測定を行ったときに、音響センサ 12 の出力信号をデジタイジング・オシロスコープ 14 で観測して得られた信号波形の図である。第 1 のパルスのピーク・トゥ・ピーク値 V_{pp1} は測定試料に起因し、第 2 のパルスのピーク・トゥ・ピーク値 V_{pp2} は参照試料に起因する。参照試料 9 中の光路長を 1 mm、音響インピーダンス整合層 8 を厚み 2 mm の重水（音速約 1.4 km/s ）からなる層としたので、第 1 のパルスと第 2 のパルスの間の時間的遅延は約 $1.4 \mu\text{s}$ となっている。

【0019】図 4 は、このようにして測定した光音響信号の V_{pp1} と V_{pp2} の時間変化を表す図である。また、図 5 は光音響信号の V_{pp1} と V_{pp2} の比の時間変化を表す図である。図 4 と図 5 を比較すると明らかに、レーザ強度の変動などによって光音響信号の強度そのものは時間的に大きく揺らいでいるが、 V_{pp1} と V_{pp2} の比をとることによってゆらぎが $1/5$ 以下に低減されている。

【0020】ここでは一点当りの積算回数を 64 回としたが、積算回数を増やすことによってさらに揺らぎを減少させることが可能である。パルスレーザのくり返しレートは 10 回/s としたが、くり返しレートが 1000 回/s のレーザを用いても同様の測定が可能であり、その場合には同一の測定時間で測定精度を 10 倍高めることができる。光源 1 には、同一の波長の光を出力する他のパルスレーザを用いてもよいし、 1560 nm 以外のグルコースの吸収波長たとえば 2280 nm 付近の波長のパルスレーザを用いてもよい。また、グルコース以外の血液成分を定量するには、その成分に固有の吸収帯の波長のパルスレーザを用いればよい。

【0021】この実施の形態によると、2 つの検出パルスのピーク・トゥ・ピーク値の比をとることによって光源強度の変動を補償することができる。また、従来の 2 光束光音響分析装置では補償することができなかった音響センサ自体の感度の変動やアンプのゲイン変動もほとんど完全に補償することができ、入射光束の位置の変動もある程度補償することができる。しかも、従来法に比べて音響センサやアンプの数を半分に減らすことができる。

【0022】〔実施の形態 2〕図 6 は、本発明の第 2 の

実施の形態を示す概念図である。この第 2 の実施の形態は、生体 30 の血管 31 を流れる血液を測定試料として血中グルコース濃度の無侵襲計測装置を構成するものである。光源 21 としては第 1 の実施の形態で使用したのと同じ光パラメトリック発振器レーザを用いた。パルスレーザ光源 21 から射出された光線の大部分はビームスプリッタ 22 を透過して光音響センサ 24 に入射し、残りの光線はビームスプリッタ 22 で反射されてフォトダイオード 23 に入射する。

【0023】光音響センサ 24 は、図 6 に断面を示し、図 7 に斜視図を示すように、入射光線が通過する中心部分に穴 26 の開いた P Z T からなる音響センサ 25 と、固体の音響インピーダンス整合層 29 を備える。入射するレーザ光のビーム径を 3 mm、音響センサ 25 の穴 26 の径を 5 mm に設定して、音響センサ 25 自身が直接光吸収することによる音波の発生を完全に防止した。固体の音響インピーダンス整合層 29 としては可塑性入りポリ塩化ビニルを使用し、その一方の側に凹部を設け参照試料 28 として生理食塩水を収容し、表面をカバーガラス 27 で密閉した。光音響センサ 24 に入射する光源 21 からの光線は、音響センサ 25 を照射することなく、その中心に設けられた穴 26 を通って参照試料 28 を透過し、続いて音響インピーダンス整合層 29 中を透過して生体 30 中の血管 31 に照射される。

【0024】測定対象を例えば糖尿病患者の腕とし、音響インピーダンス整合層 29 に固定されたゴム製のリスト・バンド（図示せず）によって測定部位への光音響センサ 24 の接触を行う。参照試料 28 中の光路長を 1 mm、音響インピーダンス整合層 29 中の光路長を 10 mm とし、音響センサ 25 に接していない側の音響インピーダンス整合層 29 の面を、腕 30 の血管 31 の透けて見える部分に強く押し付けることによって、血管 31 で発生した音波がほぼ直接に音響インピーダンス整合層 29 へ伝達するようにし、血管 31 以外の生体組織で発生した音波信号の混入を防止する。測定部位は、腕に限らず、血管が表皮の比較的近傍に存在し、光音響センサ 24 を密着させやすい部位ならどこでもよい。

【0025】光音響センサ 24 の音響センサ 25 は、図 3 に示されているのとはほぼ同様の一連の 2 つのパルスからなる信号を検出するが、穴あきの音響センサ 25 を用いて光の入射する面と音波を検出する面を同一にしたことにより、参照試料 28 で発生した音波による信号と測定試料（この場合は血管 31 中を流れる血液）で発生した音波による信号の検出順序が逆になる。

【0026】参照試料 28 で発生した音波パルスと測定試料で発生した音波パルスとを時間軸上で明瞭に分離するためには、光源 21 から射出された光に対する参照試料の吸収係数を α 、参照試料中の音速を v 、インピーダンス整合層 29 の厚さ及び音速をそれぞれ D 及び V とするとき、次の関係を満たすことが必要である。

$$D > 2V / \alpha v$$

【0027】音響インピーダンス整合層 29 内における音波の減衰と拡散、及び装置の小型化、素材の節約といった観点からすると、音響インピーダンス整合層 29 の厚さ D はなるべく小さい方がよい。参照試料として生理食塩水を用いる場合、 $v = 1500 \text{ m/s}$ 、 $\alpha = 7 \text{ cm}^{-1}$ である。ここでは、音響インピーダンス整合層 29 として可塑性入りの塩化ビニルを使用し、V を通常のポリ塩化ビニル中の音速よりも小さな 2500 m/s に調整した。したがって、 $D > 5 \text{ mm}$ であれば上記条件が満たされる。実際には厚さ D を 10 mm としているため、参照試料で発生した音波による信号と測定試料（この場合は血管中の血液）で発生した音波による信号が時間軸上で明瞭に分離され、両者の時間的遅延は約 $4 \mu\text{s}$ となる。

【0028】スライドガラス 27 は十分に薄く、 μs の時間スケールでは参照試料 28 で発生した音波はパルス光の発生とほぼ同時に穴あき音響センサ 25 に到達する。そこで時間ゲート回路 42 a によって光検出器 23 の出力信号をトリガーとして $0 \mu\text{s}$ 後から $2.5 \mu\text{s}$ までの時間ゲートを設け、ピーク出力回路 43 a において参照試料 28 で発生した音波による信号のピーク・トゥ・ピーク値を求め、時間ゲート回路 42 b によって光検出器 23 の出力信号をトリガーとして $2.5 \mu\text{s}$ 後から $5.0 \mu\text{s}$ 後までの時間ゲートを設け、ピーク出力回路 43 b において血管 31 で発生した音波による信号のピーク・トゥ・ピーク値を求め、それぞれを AD コンバータ 44 a、44 b でデジタル値に変換し、コンピュータ 45 で比を求める。光検出器 23 の出力は、時間ゲート回路 42 a、42 b のトリガー入力に入力されるとともに、ピーク出力回路 43 a、43 b のリセット入力に入力されている。

【0029】図 8 は測定対象である糖尿病患者に糖負荷試験を行いながら、一定時間ごとにピーク・トゥ・ピーク値の比 V_{pp1} / V_{pp2} を測定し、同時に患者から採血して酵素反応によって血中グルコース濃度を計測したときの、双方の結果の関係を表すグラフである。比 V_{pp1} / V_{pp2} は血中グルコース濃度と高い相関を示し、前者の値から十分な精度で後者を定量できることが分かる。

【0030】音響インピーダンス整合層 29 の素材は、透明で生体との音響インピーダンス整合がよい材料であれば何でもよく、例えば不純物の少ない透明なシリコンゴムでもよい。また、音響センサ 25 と参照試料 28 は十分薄いカバーガラス 27 を介して接触しているが、薄いカバーガラスでなく音響インピーダンス整合層に使用したものと同一の素材からなる 1 mm 程度の厚さの層を

使用しても構わないし、あるいは O リング等を使用して参照試料 28 のもれを防止して音響センサ 13 と参照試料 7 を直接接触させてもよい。音響センサには透明電極がコーティングされた透明な音響センサを用いてもよい。透明な音響センサとしては例えば水晶振動子が使用できる。

【0031】この実施の形態によれば第 1 の実施の形態と同様の効果が得られると同時に、穴あき音響センサを用いたことにより、生体のように不均一で光を照射した面の反対側において音波を検出することが困難な試料でも光を照射した面から均一な音響インピーダンス整合層及び参照試料を介して効率よく音波を検出することができる。また、音響インピーダンス整合層を固体で一体化したことにより長期的安定性と人体への良い接触が得られ、デジタイジング・オシロスコープを機能を制限した専用の回路で代用したことにより装置を安価で小型にできる。

【0032】

【発明の効果】本発明によれば、ただ一つの音響センサで高精度かつ小型で安価な光音響分析装置を構成することができ、これを利用することにより生体中の血管を測定対象として無侵襲血液分析装置を実現できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の第 1 の実施の形態を示す概念図。

【図 2】光音響セルの斜視図。

【図 3】光音響信号を表す図。

【図 4】光音響信号のパルスのピーク・トゥ・ピーク値の時間変化を表す図。

【図 5】光音響信号における二つのパルスのピーク・トゥ・ピーク値の比の時間変化を表す図。

【図 6】本発明の第 2 の実施の形態を示す概念図。

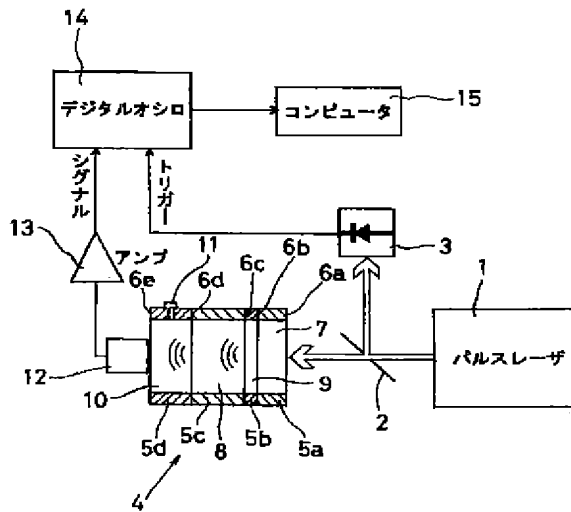
【図 7】センサの斜視図。

【図 8】光音響信号の二つのパルスのピーク・トゥ・ピーク値の比と血中グルコース濃度の関係を示す図。

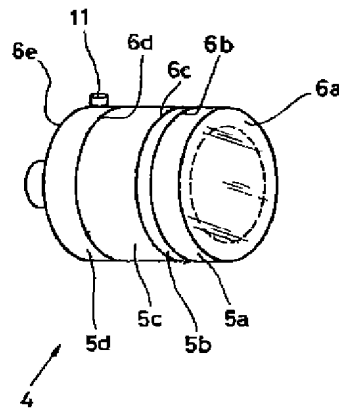
【符号の説明】

1…光源、2…ビームスプリッタ、3…光検出器、4…光音響セル、5 a～5 d…スペーサ、6 a～6 e…透明薄膜、7、8…透明液体、9…参照試料、10…測定試料、11…栓、12…音響センサ、13…アンプ、14…デジタイジング・オシロスコープ、15…コンピュータ、21…光源、22…ビームスプリッタ、23…光検出器、24…センサ、25…穴あき音響センサ、26…穴、27…カバーガラス、28…参照試料、29…音響インピーダンス整合層、30…生体、31…血管、41…アンプ、42 a、42 b…時間ゲート回路、43 a、43 b…ピーク出力回路、44 a、44 b…AD コンバータ、45…コンピュータ

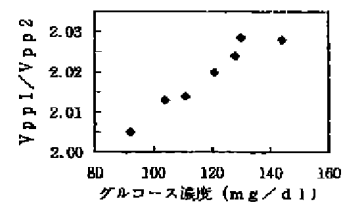
【図 1】



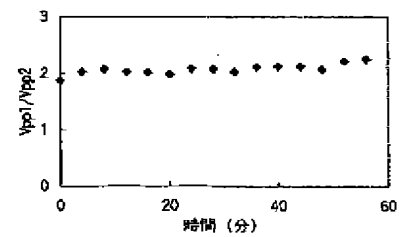
【図 2】



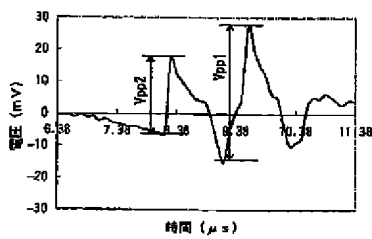
【図 8】



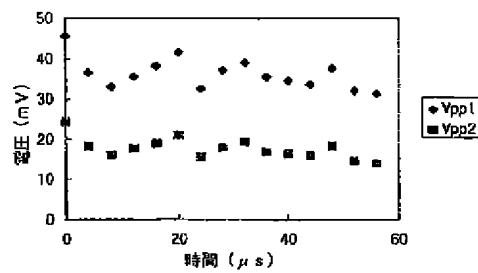
【図 5】



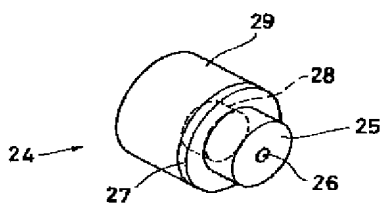
【図 3】



【図 4】



【図 7】



(72) 発明者 藤井 稔子
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 菅 正男
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 宮原 裕二
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内